

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **11035486 A**(43) Date of publication of application: **09 . 02 . 99**(51) Int. Cl **A61K 47/00**(21) Application number: **09212611**(22) Date of filing: **23 . 07 . 97**(71) Applicant: **LION CORP**(72) Inventor: **OGASAWARA SHIGEO  
KIZU NORIO  
OBAYASHI YOSHIYUKI**(54) **SOLID PHARMACEUTICAL PREPARATION**

## (57) Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain the subject pharmaceutical preparation, good in administration properties and portability and useful for an oral cavity, a throat, etc., by formulating a sweetening ingredient, a flavoring ingredient and an endothermic agent having a specific endothermic quantity at the time of dissolution in water as a flavoring agent together with a physiologically active ingredient having an unpleasant taste.

**SOLUTION:** This pharmaceutical solid preparation is obtained by formulating a sweetening ingredient and/or a flavoring ingredient and an endothermic agent having  $\approx 30$  cal/g endothermic quantity at the time of dissolution in water as a flavoring agent together with

a physiologically active ingredient having an unpleasant taste. The resultant preparation is capable of sufficiently manifesting effects by the physiologically active ingredient due to the sufficient flavoring effects obtained even if the total amount of the formulated sweetening ingredient, flavoring ingredient and endothermic agent is small and is excellent in administration properties, portability, etc., at the time of administration. The pharmaceutical solid preparation is useful as a pharmaceutical preparation containing the physiologically active ingredient assuming the unpleasant taste such as bitterness and is suitable as an internal medicine for an oral cavity absorbing the physiologically active ingredient from the mucous membrane in the oral cavity or a preparation for external use, etc., used for a throat, etc.

COPYRIGHT: (C)1999,JPO

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-35486

(43)公開日 平成11年(1999) 2月9日

(51)Int.Cl.<sup>9</sup>

A 6 1 K 47/00

識別記号

F I

A 6 1 K 47/00

審査請求 未請求 請求項の数1 F D (全 11 頁)

(21)出願番号 特願平9-212611

(22)出願日 平成9年(1997)7月23日

(71)出願人 000006769

ライオン株式会社

東京都墨田区本所1丁目3番7号

(72)発明者 小笠原 榮男

東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内

(72)発明者 木津 典生

東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内

(72)発明者 尾林 美行

東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内

(74)代理人 弁理士 小島 隆司 (外1名)

(54)【発明の名称】 薬用固形製剤

(57)【要約】

【解決手段】 不快な味を有する生理活性成分を含有すると共に、甘味成分及び／又は矯味成分と水に溶解したときの吸熱量が30 cal/g以上である吸熱剤とを矯味剤として配合してなることを特徴とする薬用固形製剤。

【効果】 本発明の薬用固形製剤は、甘味成分、矯味成分及び吸熱剤の合計配合量が少量であっても十分な矯味効果が得られるので、生理活性成分による効果は十分に発揮される上、服用する際の服用性、携帯性等にも優れた薬用固形製剤が得られる。従って、本発明の薬用固形製剤は、苦味等の不快な味を呈する生理活性成分含有の薬用固形製剤として有用であり、各種内服薬及び例えば喉の炎症を押さえるために口腔内で使用され、口腔内粘膜から生理活性成分が吸収される口腔用又はのど等に使用される外用剤等として好適に使用することができる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 不快な味を有する生理活性成分を含有すると共に、甘味成分及び／又は矯味成分と水に溶解したときの吸熱量が  $30 \text{ cal/g}$  以上である吸熱剤とを矯味剤として配合してなることを特徴とする薬用固形製剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、甘味成分及び矯味成分の甘味付与効果が増強されて、これらの添加量が少量であっても快適な甘味が付与され、特に内服剤及び喉を含む口腔内に使用される外用剤等の生理活性成分による不快な味に対して優れた矯味効果が奏される薬用固形製剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】 生理活性成分を内服剤として調製する場合、生理活性成分特有の不快な味はその製剤の服用性を悪くすることが少なくない。特に服用者が小児であるときは、苦味、酸味、渋味などの不快な味を呈する生理活性成分が配合されていると、服用をいやがったり、大量の水と共に服用させなければならないなどの問題が生じるため、生理活性成分由来の不快な味を改善することが望まれていた。一方、内服薬を調製する場合、例えば固形製剤とするには、生理活性成分と賦形剤とを混合した後、適当は造粒方法によって顆粒剤を調製したり、生理活性成分と賦形剤とを予め混合した後、又は該混合物を適当な方法によって造粒した後、更に結合剤、崩壊剤、崩壊補助剤、賦形剤、滑沢剤などを加えて圧縮成形することによって錠剤を調製することが行われているが、近年の傾向として、製剤を持ち歩く際の携帯性を向上させたり、服用し易くするために、製剤としてはできるだけ小型のものが望まれており、また、安全性面への配慮からも添加剤はできるだけ低減することが望まれている。

【0003】 従って、生理活性成分の効果が十分に発揮されるのはもとより、服用する際の生理活性成分由来の不快な味が改善される一方で、添加剤の添加量は極力少なくできる製剤化技術の開発が要請されている。

【0004】 これらの要請に対して、生理活性成分の表面を被覆することによって、口中での生理活性成分の溶出を抑制して不快な味を低減する方法（特公昭 64-5004 号、特開昭 63-301815 号、同 61-152623 号公報等）が提案されているが、このような提案の場合、不快な味のマスキングはできるが、その一方で、生理活性成分の生体内での放出が遅いことから速効性を必要とするような製剤への応用に問題があったり、製剤を調製する際に煩雑な工程を必要としたり、有機溶剤を使用しなければならない等の問題が生じていた。また、硫酸マグネシウムを添加することによって生理活性成分の味をマスキングする方法（特開平 2-25428

号公報等）も提案されているが、硫酸マグネシウムの添加量が少量であると十分な矯味効果が得られなかった。更に、生理活性成分をシクロデキストリンで包接する方法（特開昭 61-69729 号公報等）の場合、生理活性成分の配合量が多くなると、ホスト成分であるシクロデキストリンを更に高配合する必要がある、その結果、製剤の合計量が増加して、その服用性を悪化させるという問題が生じる上、包接された生理活性成分の溶出速度が遅延する等の根本的な問題も残されており、特に速効性を要求されるような生理活性成分については重大な問題があった。

【0005】 一方、従来より、解熱薬、鎮痛薬、感冒薬などを錠剤、顆粒剤に製剤化して使用するに際し、製剤に望ましい物性を与えるためにデンプン、乳糖、マンニトール等の賦形剤、カルボキシメチルセルロース、結晶セルロース等の崩壊剤などを配合添加することが行われており、特に咀嚼製剤等のように口腔内での崩壊が速い製剤については、生理活性成分の味が直接口中に広がるので、生理活性成分の不快な味、例えば苦味を弱めるために更に甘味成分を配合することが行われている。このような甘味成分としては、白糖が最も汎用されているが、その他にもマンニトール、果糖、ブドウ糖等の糖類、アスパルテーム、グリチルリチン酸ジカリウム、サッカリン、サッカリンナトリウム等の合成甘味料が用いられている。しかしながら、これらの甘味成分を単独で使用して、苦味を十分に弱めようとする、白糖、マンニトール、果糖及びブドウ糖等ではその添加量をいくら増量しても苦味を十分に弱めることができず、一方、アスパルテーム、グリチルリチン酸ジカリウム、サッカリン及びサッカリンナトリウム等では、増量することにより逆に苦味を増加させてしまうため、これらの甘味成分を単独使用して十分な矯味効果を得るのは困難であった。

【0006】 本発明は、上記事情に鑑みなされたもので、生理活性成分の例えば速効的な効果を損なうことがない上、少量の添加で服用時の生理活性成分等の不快な味を改善することができる矯味剤が配合され、生理活性成分由来の不快な味が改善された薬用固形製剤を提供することを目的とする。

## 【0007】

【課題を解決するための手段及び発明の実施の形態】 本発明者らは、上記目的を達成するため、鋭意検討を行った結果、例えばグリチルリチン酸ジカリウム、アスパルテーム、サッカリン、サッカリンナトリウム等の甘味成分又は矯味成分の少なくともいずれかと、水に溶解したときの吸熱量が  $30 \text{ cal/g}$  以上である吸熱剤とを併用して薬用固形製剤に配合すると、驚いたことに上記甘味成分又は矯味成分を単独配合する場合の矯味効果の限界が改良されて、これら成分を少量配合した場合であっても快適な矯味効果が奏されることを見出し、本発明を

10

20

30

40

50

なすに至った。

【0008】即ち、本発明は、不快な味を有する生理活性成分を含有すると共に、甘味成分及び／又は矯味成分と水に溶解したときの吸熱量が30cal/g以上である吸熱剤とを矯味剤として配合してなることを特徴とする薬用固形製剤を提供する。

【0009】以下、本発明につき更に詳しく説明すると、本発明の薬用固形製剤は、甘味成分及び矯味成分の少なくともいずれか1種と、水に溶解したときに所定の吸熱量を有する吸熱剤とを矯味剤として配合するものであり、これによって生理活性成分やその他の成分に不快な味があっても、その味が改善されるものである。ここで、上記甘味成分及び矯味成分としては、薬用固形製剤に配合し得るものであれば、その種類は特に制限されるものではなく、例えば日本薬局方、日本薬局方外医薬品、食品添加物等に挙げられているものを使用することができ、具体的には、甘味成分として、例えばアスパルテーム、アマチャ、アマチャ末、アミノ酢酸、異性化糖、液状ブドウ糖、液糖、果糖、還元麦芽糖水アメ、カンゾウ、カンゾウエキス、カンゾウ粗エキス、カンゾウ末、グリセリン、グリチルリチン酸ジカリウム、グリチルリチン酸ジナトリウム、グリチルリチン酸モノアンモニウム、黒砂糖、高ブドウ糖水アメ、サッカリン、サッカリンナトリウム、サンフラクト、精製白糖、精製ハチミツ、D-ソルビトール、単シロップ、乳糖、白糖、ハチミツ、ブドウ糖、マルチトール、マルトース、マルトラップ-70、D-マンニトール、水アメ等、矯味成分として、例えばアスコルビン酸、L-アスパラギン酸、L-アスパラギン酸ナトリウム、L-アスパラギン酸マグネシウム、アスパルテーム、アマチャ、アマチャエキス、アマチャ末、アミノエチルスルホン酸、アミノ酢酸、D-アラニン、異性化糖、5'-イノシン酸二ナトリウム、ウイキョウ、ウイキョウ末、ウイキョウ油、液糖、エタノール、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、塩酸、塩酸グルタミン酸、オイゲノール、オウバク末、オウヒエキス、オウレン、オウレン末、オレンジ、オレンジ油、カカオ末、ガーグルミクロンZD-3586、果糖、カラメル、カルバコール、還元麦芽糖水アメ、カンゾウ、カンゾウエキス、乾燥酵母、カンゾウ粗エキス、カンゾウ末、d-カンフル、d-カンフル、希塩酸、D-キシロース、5'-グアニル酸二ナトリウム、クエン酸、クエン酸ナトリウム、グリセリン、グリチルリチン酸、グリチルリチン酸三ナトリウム、グリチルリチン酸ジアンモニウム、グリチルリチン酸ジカリウム、グリチルリチン酸ジナトリウム、グリチルリチン酸モノアンモニウム、グルコノ-δ-ラクトン、L-グルタミン酸、L-グルタミン酸L-アルギニン、L-グルタミン酸ナトリウム、黒砂糖、クロレラエキス、クロレラ末、ケイヒ末、ケイヒ油、コハク酸一ナトリウム、コハク酸二ナトリウム、コンブ末、酢酸、サッカリン、サ

ッカリンナトリウム、サフラン、サリチル酸メチル、サンショウ末、サンフラクト、β-シクロデキストリン、シュクシャ末、D-酒石酸、酒石酸、酒石酸水素カリウム、D-酒石酸ナトリウム、食用ニンジン末、シンナムアルデヒド、ステアリン酸、精製白糖、精製ハチミツ、センブリ、ソウ末、D-ソルビトール、ダイズ油、タイソウ末、炭酸水素ナトリウム、単シロップ、タンニン酸、チモール、中鎖脂肪酸トリグリセリド、チョウジ油、チンピチンキ、トウガラシ、トウガラシチンキ、銅クロロフィリンナトリウム、トウヒチンキ、トウヒ末、ニガキ末、乳糖、白糖、ハチミツ、ハッカ水、ハッカ油、ピアレックス、ビターチョコレート、氷酢酸、ピロリン酸四ナトリウム、ブドウ酒、ブドウ糖、フマル酸、フマル酸一ナトリウム、粉糖、ペルーパルサム、ポリビニルピロリドンK90、マルトース、D-マンニトール、水アメ、ミルラ流エキス、無水エタノール、無水クエン酸、無水ピロリン酸ナトリウム、メチルセルロース、綿実油、d-メントール、l-メントール、ユーカリ油、リュウノウ、リュウノウ末、緑茶末、リンゲル液、リンゴ果汁、d-リンゴ酸、d-リンゴ酸ナトリウム、リンゴ酢、リンゴ濃縮果汁、レモン油、ローズ油、ローヤルゼリー等を挙げることができ、これらの中でも特にグリチルリチン酸ジカリウム、アスパルテーム、サッカリン及びサッカリンナトリウムが好適であり、特に日本薬局方、日本薬局方外医薬品、食品添加物等の規格を満たすものがより好適である。これら甘味成分及び矯味成分は、1種単独で又は2種以上を適宜組み合わせ使用することができる。なお、上述した具体的成分からも明らかにように、各具体的成分中には甘味成分及び矯味成分として使用されるものがあり、本発明においても特に甘味成分と矯味成分とを分別するものではない。

【0010】上記甘味成分及び矯味成分（以下、甘味成分等）を本発明の薬用固形製剤に配合する場合、そのままの状態でもよいが、公知の方法で造粒したり、適宜成分で被覆して配合することもでき、このように造粒や被覆をするに当たり、必要に応じてアジピン酸、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、アルファ化デンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロース及びその塩類、含水二酸化ケイ素、カンテン末、グァーガム、クエン酸カルシウム、グリセリン脂肪酸エステル、クロスカルメロースナトリウム、クロスポリドン、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、結晶セルロース・カルメロースナトリウム、合成ケイ酸アルミニウム、コムギデンプン、コメデンプン、酢酸フタル酸セルロース、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、ショ糖脂肪酸エステル、水酸化アルミナマグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ポリオキシシル40、セスキオレイン酸ソルビタン、ゼラチン、ソルビタン脂肪酸エステル、タルク、炭酸水素ナトリウム、炭酸マグ

ネシウム、沈降炭酸カルシウム、低置換度カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デキストリン、デヒドロ酢酸ナトリウム、トウモロコシデンプン、トラガント末、パーフィラー101、バレイショデンプン、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、部分アルファー化デンプン、フマル酸一ナトリウム、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール類、ポリソルベート類、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルピロリドン、マクロゴール類、無水クエン酸、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、メチルセルロース、モノステアリン酸グリセリン、ラウリル硫酸ナトリウム、リン酸二水素カルシウム等の崩壊剤、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体、アセチルグリセリン脂肪酸エステル、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー類、アミノエチルスルホン酸、アミロペクチン、アラビアゴム、アラビアゴム末、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコールエステル、アルファー化デンプン、エステルガム、エチルセルロース、塩化ビニル樹脂、オウバク末、加水分解ゼラチン、加水分解デンプン加軽質無水ケイ酸、カゼインナトリウム、カラヤゴム、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルエチルセルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロース及びその塩類、含水二酸化ケイ素、カンテン、寒梅粉、牛脂硬化油、グァーガム、クリスタルワックス、グリセリン、軽質無水ケイ酸、軽質無水ケイ酸含有ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、硬化油、合成ケイ酸アルミニウム、コポリピドン、ゴマ油、小麦粉、コムギデンプン、コメデンプン、酢酸ビニル樹脂、酢酸フタル酸セルロース、サラシミツロウ、酸化デンプン、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、酒石酸カリウムナトリウム、ショ糖脂肪酸エステル、水素添加ロジングリセリンエステル、ステアリアルアルコール、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ポリオキシル40、ゼラチン、セラック、セスキオレイン酸ソルビタン、セタノール、ソルビタン脂肪酸エステル、大豆レシチン、炭酸カルシウム、単シロップ、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（日本薬局方品）、デキストリン、デンプン（溶性）、トウモロコシデンプン、トラガント、濃グリセリン、白色セラック、パラフィン、バレイショデンプン、微結晶セルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ヒドロキシプロピルセルロース（日本薬局方品）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース類、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート類、ビニルピロリドン・酢

酸ビニル共重合体、ピペニルブトキシド、ブチルフタリルグリコレート、部分アルファー化デンプン、プルラン、プロピレングリコール、ペクチン、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリアクリル酸部分中和物、ポリイソシアネート、ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール、ポリソルベート80、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルアルコール（完全けん化物）、ポリビニルピロリドン類、ポリブテン、ポリリン酸ナトリウム、マクロゴール類、ミツロウ、メタアクリル酸コポリマー類、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、メタリン酸ナトリウム、メチルセルロース、モノステアリン酸グリセリン、ラウリル硫酸ナトリウム、硫酸アルミニウム、流動クマロン樹脂、流動パラフィン等の結合剤、赤色3号エリスロシン、赤色102号ニューコクシン、赤色104号フロキシシンB、赤色105号ローズベンガル、赤色106号アシッドレッド、緑色3号ファーストグリーンFCF、黄色5号サンセットイエローFCF、青色1号ブリリアントブルーFCF等の色素などを本発明の効果を妨げない範囲で添加することができる。なお、上記甘味成分等を造粒するに当たり、その造粒方法は、特に制限されるものではなく、乾式造粒法、湿式造粒法のいずれの方法であつてもよい。また、顆粒化した場合の粒径は、特に制限されるものではないが、取り扱い性を考慮すれば、平均粒径が50～500 $\mu$ m、特に50～200 $\mu$ mであることが望ましい。なお、上記甘味成分及び矯味成分の中で粉粒体であるものをそのまま配合する場合は、同様の理由により、上記粉粒体の平均粒径が5～100 $\mu$ m、特に10～50 $\mu$ mであることが望ましい。

【0011】次に、本発明の吸熱剤としては、水に溶解したときの吸熱量が30cal/g以上であることが必要であり、好ましくは35cal/g以上である。吸熱量が小さすぎると本発明の効果が得られない。一方、吸熱量の上限は、特に制限されるものではなく、吸熱剤を含有する薬用固形製剤を食する時、或いは服用する時に口腔内で薬用固形製剤が凍結しない程度の吸熱量であればよいが、汎用性、服用性等を考慮すれば、通常100cal/g以下であることが望ましい。

【0012】このような吸熱剤として具体的には、例えばエリスリトール（吸熱量：43cal/g）、キシリトール（吸熱量：35cal/g）等の糖アルコール類を挙げることができ、これらは1種単独で又は2種以上を適宜組み合わせ使用することができる。これらの中でも、特にエリスリトールが効果的である。ここで、上記吸熱量の測定方法を説明すると、まず、熱の出入りがないように十分に断熱した容器内に30℃付近の一定温度の水100gを精秤して投入し、容器内の水の温度を精密に測定した後、これに約1gの試料を精密に量って、マグネットスターラーで攪拌しながら容器内の水に溶解させて、上記試料が完全に溶解した時の水の温度を

精密に測定し、試料が溶解する前後の温度差に水の重量を乗じた値を試料重量で割って単位重量当たりの熱量を求めて上記吸熱量とした。

【0013】上記吸熱剤を本発明の薬用固形製剤に配合する場合、上記甘味成分等と同様に造粒したり、適宜成分で被覆した後に配合することもできるが、本発明の薬用固形製剤を調製する際の複雑な工程を省略することを考慮すれば、そのまま配合することが望ましく、この場合、上記吸熱剤が粉体であれば、その平均粒径は、生理活性成分の粒子の形状、不快な味の強さ等により適宜選定することができ、通常  $1 \sim 100 \mu\text{m}$ 、好ましくは  $1 \sim 50 \mu\text{m}$ 、より好ましくは  $1 \sim 30 \mu\text{m}$ 、更に好ましくは  $1 \sim 20 \mu\text{m}$  とすることが望ましい。平均粒径が小さすぎると、例えば本発明の薬用固形製剤として錠剤を採用する場合、打錠機の定量供給機から生理活性成分がもれ出たり、飛散したりする可能性が生じる上、供給ラインでの不均一化等の製造上の不具合が生じる場合がある。一方、平均粒径が大きすぎると製剤中の生理活性成分の溶出速度が遅延するために生理活性成分配合の効果が十分に得られない場合があり、更に例えば本発明の薬用固形製剤として顆粒剤又は錠剤を採用する場合、これらの剤型に製剤化するに際して、製剤系の中での上記甘味成分等や吸熱剤各種成分の均一性を保つのが困難となり、本発明の効果にばらつきが生じる場合がある。

【0014】本発明の薬用固形製剤は、上述したように、上記甘味成分等の少なくとも 1 種と上記吸熱剤とを矯味剤として配合したものであり、これによって生理活性成分やその他の成分に不快な味があっても、その味を改善するものである。ここで、生理活性成分としては、内服したり食用した際に苦味、酸味、渋味等の不快な味を呈するものであればその種類が特に制限されるものではないが、このような生理活性成分として、例えばアセトアミノフェン、エテンザミド、イブプロフェン、カフェイン、無水カフェイン、サリチル酸ナトリウム、アスピリン、リン酸ジヒドロコデイン、塩酸メチルエフェドリン、塩化セチルピリジニウム、塩化デカリニウム、グルクロン酸クロルヘキシジン、スピロノラクトン、テガフル、ステアリン酸エリスロマイシン、アラセブリン、バルプロ酸ナトリウム、塩酸メクロフェノキサート、クロラムフェニコール、アミノフィリン、エリスロマイシン、ホパテン酸カルシウム、パントテン酸カルシウム、フェノバルビタール、シメチジン、塩酸エチレフリン、塩酸ピレンゼピン、臭化ブチルスコポラミン、塩酸ジルチアゼム、エノキサシン、ピロミド酸三水和物、塩酸プロプラノロール、フルフェナム酸、クロルプロマジン、ジギトキシン、塩酸プロメタジン、塩酸メトクロプラミド、オフロキサシン、スルピリン、サリチル酸ジフェンヒドラミン、塩酸ベンジダミン、塩酸アルプレノロール、塩酸ビフェメランリドカイン、塩酸ジフェンヒドラミン、トルメチンナトリウム、塩酸ノルトリプチリ

ン、塩酸ロペラミド等の生理活性成分などを挙げることができ、これらの生理活性成分は、1 種単独で又は 2 種以上を適宜組み合わせ使用することができ、これらの中でも、特にアセトアミノフェン、エテンザミド、イブプロフェン、カフェイン、無水カフェイン、サリチル酸ナトリウム、アスピリン、リン酸ジヒドロコデイン、塩酸メチルエフェドリン、塩化セチルピリジニウム、塩化デカリニウム、グルクロン酸クロルヘキシジン等を使用すると効果的であり、また、具体的な薬効としては解熱鎮痛薬として配合されるものが特に好適である。

【0015】上記生理活性成分を本発明の薬用固形製剤に配合する場合、そのままの状態で配合してもよいが、公知の方法で造粒したり、適宜成分で被覆して配合することもでき、このように造粒や被覆をするに当たり、上記甘味成分等と同様に必要に応じて上記崩壊剤、結合剤、色素などを本発明の効果を防げない範囲で添加することができる。なお、上記生理活性成分を造粒するに当たり、その造粒方法は、特に制限されるものではなく、乾式造粒法、湿式造粒法のいずれの方法であってもよい。また、顆粒化した場合の粒径は、特に制限されるものではないが、製剤化する際の取り扱い性を考慮すれば、平均粒径が  $50 \sim 500 \mu\text{m}$ 、特に  $50 \sim 200 \mu\text{m}$  であることが望ましい。なお、上記生理活性成分をそのまま配合する場合は、同様の理由により、平均粒径が  $5 \sim 500 \mu\text{m}$ 、特に  $10 \sim 300 \mu\text{m}$  であることが望ましい。

【0016】本発明の薬用固形製剤における上記生理活性成分、上記甘味成分等及び上記吸熱剤の配合量は、特に制限されるものではなく、これらの種類、組み合わせ等により適宜選定されるものであるが、通常上記生理活性成分の配合量は、製剤全体に対して  $10^{-3} \sim 80\%$  (重量%、以下同様)、好ましくは  $10^{-3} \sim 70\%$ 、より好ましくは  $10^{-3} \sim 60\%$  であることが望ましい。上記生理活性成分の配合量が少なすぎると十分な生理活性効果が得られない場合があり、多すぎると必然的に上記矯味剤 (甘味成分等及び吸熱剤) の配合量が少なくなつて、十分な矯味効果が得られない場合がある。

【0017】また、上記甘味成分等の配合量は、製剤全体に対して  $0.1 \sim 10\%$ 、好ましくは  $0.5 \sim 8\%$ 、より好ましくは  $1 \sim 5\%$  であることが望ましい。上記甘味成分等の配合量が少なすぎると上記吸熱剤の配合量を増加しても十分な甘味付与効果、矯味効果が得られない場合があり、多すぎると必然的に上記生理活性成分の配合量が少なくなつて、十分な生理活性効果を得るためには製剤そのものを大きくする必要が生じて服用性が悪くなる場合がある。そして、上記吸熱剤の配合量は、製剤全体に対して  $2 \sim 90\%$ 、好ましくは  $5 \sim 70\%$ 、より好ましくは  $10 \sim 30\%$  であることが望ましい。上記吸熱剤の配合量が少なすぎると十分な清涼感を感じられず、快適な矯味効果が得られない場合があり、多すぎる

と上記と同様に服用性が悪くなる場合があるのみならず、製剤化に当たり、例えば顆粒化した後に打錠する場合に顆粒がもろくなって十分な強度が得られず、製剤化が困難となる場合がある。なお、服用性を重視するのであれば、上記吸熱剤が製剤全体に対して10～15%となるようにすることが望ましい。

【0018】同様の理由により、上記甘味成分等と吸熱剤との合計配合量は、製剤全体に対して5～40%、好ましくは10～35%、より好ましくは10～30%であることが望ましい。この場合、上記甘味成分等と吸熱剤との配合割合は、甘味成分/吸熱剤(重量比)=0.1/90～10/90、好ましくは0.1/50～10/90、より好ましくは0.1/10～10/10とすることが望ましい。上記甘味成分等の配合割合が低すぎると十分な甘味付与効果、矯味効果が得られない場合があり、高すぎると十分な清涼感が得られず、快適な矯味効果が得られない場合がある。なお、同様の理由により、上記生理活性成分と甘味成分等との配合割合は、生理活性成分/甘味成分等(重量比)=100/1～10/1、特に1/20～1/10とすることが望ましく、上記生理活性成分と吸熱剤との配合割合は、生理活性成分/吸熱剤(重量比)=1/100～10/1、特に1/50～5/1とすることが望ましい。

【0019】本発明の薬用固形製剤には、本発明の効果を妨げない限り、上記成分以外に必要に応じて通常の薬用固形製剤に配合される崩壊剤、結合剤、滑沢剤、色素等を適宜配合することができる。具体的には、上述した崩壊剤、結合剤、色素、アラビアゴム末、カカオ脂、カルナウバロウ、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、カロペプタイド、含水二酸化ケイ素、含水無晶形酸化ケイ素、乾燥水酸化アルミニウムゲル、ケイ酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、軽質流動パラフィン、結晶セルロース、硬化油、合成ケイ酸アルミニウム、ゴマ油、コムギデンプン、サラシミツロウ、酸化マグネシウム、ジブチルヒドロキシトルエン(2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノール、ジメチルポリシロキサン、重質無水ケイ酸、酒石酸カリウムナトリウム、ショ糖脂肪酸エステル、シリコーン樹脂、水酸化アルミニウム・ゲル、ステアリンアルコール、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ポリオキシシル40、ステアリン酸マグネシウム、ステロテックスHM、石油ベンジン、セタノール、ゼラチン、タルク、炭酸マグネシウム、沈降炭酸カルシウム、トウモロコシデンプン、ハードファット、バレイショデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、フマル酸ステアリンナトリウム、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール、ポリソルベート80、マクロゴール類、ミツロウ、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、メチルセルロース、モクロウ、モノステアリ

ン酸グリセリン、ラウリル硫酸ナトリウム、硫酸カルシウム、硫酸マグネシウム、流動パラフィン、リン酸等の滑沢剤などを挙げることができ、これらは1種単独で又は2種以上を適宜組み合わせ使用することができ、各配合量は常用量とすることができる。

【0020】本発明の薬用固形製剤は、その剤型が特に制限されるものではなく、例えば内服剤として顆粒剤、錠剤、細粒剤、粉末剤又はこれらを充填した硬カプセル剤等、口腔内又はのど等に使用される外用剤としては顆粒剤、錠剤、細粒剤、粉末剤、トローチ剤等の各種固形製剤の剤型に調製することができ、これらの中でも特に内服剤として挙げた剤型(内服用固形製剤)が好適であり、上記各剤型に調製する方法は特に制限されず、各剤型の常法により調製することができ、例えば顆粒剤であれば、上記各成分を均一になるように混合した後、公知の湿式造粒法又は乾式造粒法によって調製することができる。また、錠剤であれば、上記成分を均一になるように混合、又は更に顆粒化した後、常法によって例えば打錠圧1000～5000kg/cm<sup>2</sup>、特に2000～3500kg/cm<sup>2</sup>で打錠することによって製錠することができる。更に、打錠後は、必要に応じて糖衣錠としたり、フィルムコーティングを行うこともできる。なお、上記各成分を混合する場合、上記甘味成分等と吸熱剤とを予め混合したものを配合してもよく、また、それぞれを製剤材料中に同時配合したり別々に配合してもよい。

【0021】本発明の薬用固形製剤の使用量は、特に制限されるものではなく、上記剤型等により適宜選定することができ、例えば上記生理活性成分配合の各種固形製剤の常量で使用することができる。また、用法としては、通常の内服剤と同様に粉末剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤等を飲みこんだり、喉までを含む口腔外用剤として使用する場合は、例えばトローチ剤、錠剤、粉末剤、顆粒剤、細粒剤などをなめたり、口腔内に含んだりして製剤中の生理活性成分を口腔内粘膜から吸収させる。

【0022】以上説明したように、本発明の薬用固形製剤によれば、上記吸熱剤の併用によって甘味成分等の甘味付与効果、矯味効果が増強され、これらを少量配合した場合であっても生理活性成分等による不快な味をなくすることができるので、製剤を必要以上に大型化することなく、薬用固形製剤の不快な味を改善することができ、特に解熱鎮痛薬として服用される内服用固形製剤として有用である。

#### 【0023】

【発明の効果】本発明の薬用固形製剤は、甘味成分、矯味成分及び吸熱剤の合計配合量が少量であっても十分な矯味効果が得られるので、生理活性成分による効果は十分に発揮される上、服用する際の服用性、携帯性にも優れた薬用固形製剤が得られる。従って、本発明の薬用



固形製剤は、苦味等の不快な味を呈する生理活性成分含有の薬用固形製剤として有用であり、各種内服薬及び例えば喉の炎症を押さえるために口腔内で使用され、口腔内粘膜から生理活性成分が吸収される口腔用又はのど等に使用される外用剤等として好適に使用することができる。

#### 【0024】

【実施例】以下、実施例及び比較例を示し、本発明を具体的に説明するが、本発明は下記実施例に制限されるも\*

#### 組成

アセトアミノフェン	630重量部
コーンスターチ	70重量部
結晶セルロース	200重量部
グリチルリチン酸ジカリウム	1重量部
エリスリトール（平均粒径20 $\mu$ m）	150重量部
硬化ヒマシ油	10重量部
合計	1061重量部

【0026】即ち、アセトアミノフェン18000g及びコーンスターチ2000gをV型混合機（（株）特寿工作所製）にて5分間混合した後、乾式造粒機（ターボ工業（株）製）にて造粒し、これを整粒して平均粒径200 $\mu$ mの顆粒を得た。この顆粒7000gに結晶セルロース2000g及びグリチルリチン酸ジカリウム10gを加えてV型混合機（（株）特寿工作所製）にて15分間混合した後、エリスリトール1500g、更に硬化※

#### 組成

アセトアミノフェン	630重量部
コーンスターチ	70重量部
結晶セルロース	205重量部
グリチルリチン酸ジカリウム	5重量部
エリスリトール（平均粒径20 $\mu$ m）	150重量部
硬化ヒマシ油	10重量部
合計	1070重量部

【0028】【比較例1】上記実施例1において、アセトアミノフェン含有顆粒の平均粒径を250 $\mu$ mに代え、且つ錠剤の組成が下記組成となるようにエリスリト★

#### 組成

アセトアミノフェン	630重量部
コーンスターチ	70重量部
結晶セルロース	200重量部
グリチルリチン酸ジカリウム	1重量部
硬化ヒマシ油	10重量部
合計	911重量部

【0029】上記各錠剤につき、専門パネラー5人（男性）により以下の官能試験によって甘味の程度及び質を評価した。結果を表1に示す。

#### 官能試験

☆

\* のではない。なお、下記の例において使用した吸熱量が30cal/g以上の吸熱剤は、それぞれ粉碎機〔商品名：アトマイザー、フジパウダル（株）製〕を用いて粉碎したものを使用した。

【0025】【実施例1】生理活性成分としてアセトアミノフェン、甘味成分等としてグリチルリチン酸ジカリウム、吸熱剤としてエリスリトールを用い、下記組成からなる直径8mm、厚さ5mmの錠剤（200mg/錠）を下記方法で製造した。

※ヒマシ油100gを添加して5分間混合した後、打錠機（L-41型：（株）畑鐵工所製）にて打錠圧1.2tで打錠し、錠剤の製造を行った。

【0027】【実施例2】上記実施例1において、錠剤の組成が下記組成となるように、上記結晶セルロースの配合量を2050g、グリチルリチン酸ジカリウムの配合量を5gに代えた以外は、実施例1と同様にして錠剤の製造を行った。

★ールを配合しない以外は、実施例1と同様にして錠剤の製造を行った。

☆上記各錠剤1錠を口腔内で噛み砕いた後、30秒～1分間に感じられる味を評価した。

#### 【0030】

【表1】

		実施例 1	実施例 2	比較例 1
甘味の程度		強い	強い	弱い
甘味の持続		持続する	持続する	持続しないで直に苦味ができる
甘味消失時間	0~30 秒	0 人	0 人	5 人
	30 秒~1 分	0 人	0 人	0 人
	1~3 分	5 人	5 人	0 人
甘味の質		清涼感のある甘味	清涼感のある甘味	甘味があるが苦味が残る

【0031】表 1 によれば、エリスリトールの併用により質の良い甘味が付与され、十分な矯味効果が得られ、また、グリチルリチン酸ジカリウムの配合量を低減しても十分な矯味効果が得られることが認められる。

【0032】〔比較例 2~4〕上記比較例 1 において、\*

\* 錠剤の組成が下記組成となるようにグリチルリチン酸ジカリウムの配合量をそれぞれ 10 g、20 g、30 g に代えた以外は、比較例 1 と同様にして錠剤の製造を行い、各錠剤の甘味の程度及び質を上記と同様にして評価した。結果を表 2 に示す。

組成 (比較例 2)

アセトアミノフェン	630 重量部
コーンスターチ	70 重量部
結晶セルロース	200 重量部
グリチルリチン酸ジカリウム	1 重量部
硬化ヒマシ油	10 重量部
合計	911 重量部

組成 (比較例 3)

アセトアミノフェン	630 重量部
コーンスターチ	70 重量部
結晶セルロース	200 重量部
グリチルリチン酸ジカリウム	2 重量部
硬化ヒマシ油	10 重量部
合計	912 重量部

組成 (比較例 4)

アセトアミノフェン	630 重量部
コーンスターチ	70 重量部
結晶セルロース	200 重量部
グリチルリチン酸ジカリウム	3 重量部
硬化ヒマシ油	10 重量部
合計	913 重量部

【0033】

【表 2】

		比較例 2	比較例 3	比較例 4
甘味の程度		弱い	やや強い	弱い
甘味の持続		持続しない	持続しない	苦味が持続する
甘味消失時間	0~30 秒	5 人	3 人	5 人
	30 秒~1 分	0 人	2 人	0 人
	1~3 分	0 人	0 人	0 人
甘味の質		苦味がある甘味	苦味がある甘味	苦味が強い

【0034】表 2 によれば、グリチルリチン酸ジカリウ

ムを単独配合した場合、その配合量を増量しても質の良

い甘味は得られず、過剰量の配合によってむしろ苦味が増強することが認められる。

【0035】〔実施例3〕生理活性成分としてエテンザミド、甘味成分等としてサッカリンナトリウム、吸熱剤＊

#### 組成

エテンザミド	665重量部
部分 $\alpha$ 化デンプン	35重量部
結晶セルロース	100重量部
カルボキシメチルセルロース	100重量部
サッカリンナトリウム	3重量部
キシリトール（平均粒径25 $\mu$ m）	90重量部
ステアリン酸マグネシウム	10重量部
合計	1003重量部

【0036】即ち、エテンザミド19000g及び部分 $\alpha$ 化デンプン1000gをV型混合機（（株）特寿工作所製）にて5分間混合した後、乾式造粒機（ターボ工業（株）製）にて造粒し、これを整粒して平均粒径250 $\mu$ mの顆粒を得た。この顆粒7000gに結晶セルロース1000g及びカルボキシメチルセルロース1000g、サッカリンナトリウム30g及び平均粒径25 $\mu$ mのキシリトール900gを加えてV型混合機（（株）特※

#### 組成

エテンザミド	665重量部
部分 $\alpha$ 化デンプン	35重量部
結晶セルロース	100重量部
カルボキシメチルセルロース	100重量部
サッカリンナトリウム	3重量部
ステアリン酸マグネシウム	10重量部
合計	913重量部

【0038】上記各錠剤につき、甘味の程度及び質を上記と同様に評価した。結果を表3に示す。

【0039】

【表3】

	実施例3	比較例5
甘味の程度	強い	弱い
甘味の持続	持続する	持続しないで直に苦味がでる
甘味消失時間	0～30秒	0人
	30秒～1分	0人
	1～3分	5人
甘味の質	清涼感のある甘味	甘味があるが苦味が残る

#### 組成

アセトアミノフェン	800重量部
コーンスターチ	150重量部
ヒドロキシプロピルセルロース	50重量部
無水カフェイン	400重量部
結晶セルロース	400重量部

＊としてキシリトールを用い、下記組成からなる直径10mm、厚さ6mmの錠剤（450mg／錠）を下記方法で製造した。

※寿工作所製）にて15分間混合した後、更にステアリン酸マグネシウム100gを添加して5分間混合した後、打錠機（L-41型：（株）畑鐵工所製）にて打錠圧1.2tで打錠し、錠剤の製造を行った。

【0037】〔比較例5〕上記実施例3において、錠剤の組成が下記組成となるようにキシリトールを配合しない以外は、実施例3と同様にして錠剤の製造を行った。

★【0040】表3によれば、キシリトールの併用により質の良い甘味が付与され、十分な矯味効果が得られることが認められる。

★【0041】〔実施例4〕生理活性成分としてアセトアミノフェン、甘味成分等としてアスパルテーム、吸熱剤としてエリスリトールを用い、下記組成からなる平均粒径50 $\mu$ mの顆粒剤を下記方法で製造した。

アスパルテーム	1 0 重量部
エリスリトール (平均粒径 5 0 $\mu$ m)	1 6 0 重量部
合計	1 9 7 0 重量部

【0042】即ち、流動式造粒機（フロイント（株）製）にアセトアミノフェン 2400 g 及びコーンスターチ 450 g を投入し、予めヒドロキシプロピルセルロース 150 g を水に溶解して全量 4000 g とした水溶液を 65℃で噴霧して造粒した。これを乾燥した後、目開きが 850  $\mu$  m のふるいをういてふるった。この造粒物 1000 g にアスパルテーム 10 g、無水カフェイン 4 \* 10

## 組成

アセトアミノフェン	8 0 0 重量部
コーンスターチ	1 5 0 重量部
ヒドロキシプロピルセルロース	5 0 重量部
無水カフェイン	4 0 0 重量部
結晶セルロース	4 0 0 重量部
アスパルテーム	1 0 重量部
合計	1 8 1 0 重量部

【0044】上記各顆粒剤につき、甘味の程度及び質を上記と同様に評価した。結果を表 4 に示す。

【0045】

【表 4】

	実施例 4	比較例 6
甘味の程度	強い	弱い
甘味の持続	持続する	持続しないで直に苦味ができる
甘味消失時間	0~30 秒	0 人
	30 秒~1 分	0 人
	1~3 分	5 人
甘味の質	清涼感のある甘味	甘味があるが苦味が残る

## 組成

イブプロフェン	8 0 0 重量部
結晶セルロース	1 5 0 重量部
ヒドロキシプロピルセルロース	5 0 重量部
アリルイソプロピルアセチル尿素	3 0 0 重量部
サッカリン	1 0 重量部
キシリトール (平均粒径 2 5 $\mu$ m)	1 6 0 重量部
ステアリン酸マグネシウム	4 0 重量部
合計	1 5 1 0 重量部

【0048】即ち、流動式造粒機（フロイント（株）製）にイブプロフェン 2400 g 及び結晶セルロース 450 g を投入し、予めヒドロキシプロピルセルロース 150 g を水に溶解して全量 4000 g とした水溶液を 65℃で噴霧して造粒した。これを乾燥した後、目開きが 850  $\mu$  m のふるいをういてふるった。この造粒物 1000 g にアリルイソプロピルアセチル尿素 300 g、サッカリン 10 g 及び平均粒径 25  $\mu$  m のキシリトール 1

\* 00 g、結晶セルロース 400 g 及び平均粒径 50  $\mu$  m のエリスリトール 160 g を加えて V 型混合機（（株）特寿工作所製）にて 15 分間混合して、顆粒剤を得た。

【0043】〔比較例 6〕上記実施例 4 において、顆粒剤の組成が下記組成となるようにエリスリトールを配合しない以外は、実施例 4 と同様にして顆粒剤の製造を行った。

※【0046】表 4 によれば、エリスリトールの併用により質の良い甘味が付与され、十分な矯味効果が得られることが認められる。

※【0047】〔実施例 5〕生理活性成分としてイブプロフェン、甘味成分等としてサッカリン、吸熱剤としてキシリトールを用い、下記組成からなる直径 8 mm、厚さ 4.5 mm の錠剤（200 mg / 錠）を下記方法で製造した。

60 g を加えて V 型混合機（（株）特寿工作所製）にて 15 分間混合した後、更にステアリン酸マグネシウム 40 g を添加して 5 分間混合したものを打錠機（クリーンプレスコレクト 12 HUK : （株）菊水製作所製）にて打錠圧 1.0 t で打錠し、錠剤の製造を行った。

【0049】〔比較例 7〕上記実施例 5 において、錠剤の組成が下記組成となるようにキシリトールを配合しない以外は、実施例 5 と同様にして錠剤の製造を行った。

組成

イブプロフェン	800重量部
結晶セルロース	150重量部
ヒドロキシプロピルセルロース	50重量部
アリルイソプロピルアセチル尿素	300重量部
サッカリン	10重量部
ステアリン酸マグネシウム	40重量部
合計	1340重量部

【0050】〔比較例8〕上記実施例5において、錠剤 \*ルビトール（吸熱量：24 cal/g）を配合した以外の組成が下記組成となるようにキシリトールに代えてソ\*10 は、実施例5と同様にして錠剤の製造を行った。

組成

イブプロフェン	800重量部
結晶セルロース	150重量部
ヒドロキシプロピルセルロース	50重量部
アリルイソプロピルアセチル尿素	300重量部
サッカリン	10重量部
ソルビトール（平均粒径25 μm）	160重量部
ステアリン酸マグネシウム	40重量部
合計	1510重量部

【0051】上記各錠剤につき、甘味の程度及び質を上 ※【0052】  
記と同様に評価した。結果を表5に示す。 ※ 【表5】

		実施例5	比較例7	比較例8
甘味の程度		強い	弱い	弱い
甘味の持続		持続する	持続しないで直に 苦味ができる	持続しないで直に 苦味ができる
甘味消失時間	0～30秒	0人	5人	5人
	30秒～1分	0人	0人	0人
	1～3分	5人	0人	0人
甘味の質		清涼感のある甘味	甘味があるが苦味 が残る	甘味があるが苦味 が残る

【0053】表5によれば、キシリトールの併用により  
質の良い甘味が付与され、充分な矯味効果が得られる  
が、吸熱量が30 cal/gより小さいソルビトール ★

★（24 cal/g）を併用しても上記効果は得られない  
ことが認められる。